

# Vergleichende Blut- und Urinspiegelbestimmungen von Pivampicillin bei Kindern

Ernst Wolfgang Richter

---

1975

---







Aus der Kinderpoliklinik der Universität München

Direktor: Prof. Dr. H. Spiess

Vergleichende Blut- und Urinspiegelbestimmungen von  
Pivampicillin bei Kindern

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der Zahnheilkunde  
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät  
der Ludwig Maximilians-Universität zu München



vorgelegt von

Ernst Wolfgang Richter

München 1975

aus Apfeltrang/Krs. Kauf-  
beuren

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Priv. Doz. Dr. J.-D. Murken

Mitberichterstatter: Prof. Dr. H. Spiess

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 25.11.1975



Meinen Eltern gewidmet



## INHALTSÜBERSICHT

1. Einleitung
2. Literaturübersicht
3. Eigene Ergebnisse
  - 3.1. Methode und Material
    - 3.1.1. Methodik
    - 3.1.2. Material
    - 3.1.3. Versuchsdurchführung
  - 3.2. Auswahl der Probanden
  - 3.3. Ergebnisse bei Kindern (20 - 40 kg) nach  
Verabreichung von 350 mg Pivampicillin
  - 3.4. Ergebnisse bei Kindern (40 - 60 kg) nach  
Verabreichung von 700 mg Pivampicillin
  - 3.5. Ergebnisse der Urinuntersuchung
4. Diskussion
  - 4.1. Methode
  - 4.2. Ergebnisse
5. Zusammenfassung



Digitized by the Internet Archive  
in 2026

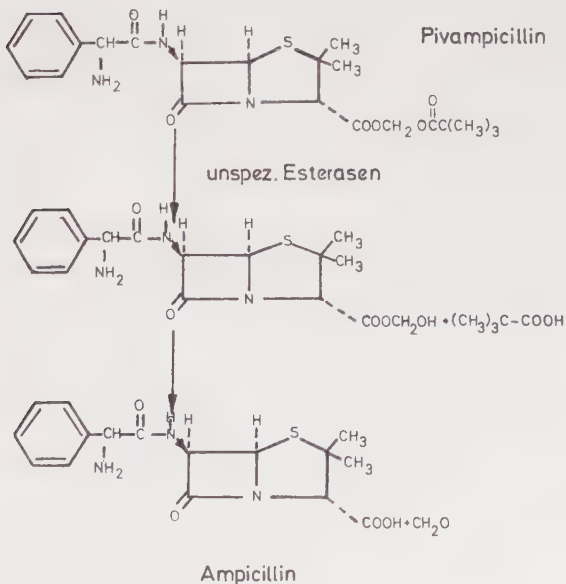
[https://archive.org/details/IA41551907\\_0017](https://archive.org/details/IA41551907_0017)

## 1. EINLEITUNG

Pivampicillin - hydrochlorid ist ein orales, säurestables Antibioticum. Ebenso wie Ampicillin, besitzt es die gleiche Wirkungsbreite sowohl auf gramnegative als auch grampositive (weniger) Erreger und dessen geringe Toxizität.

Pivampicillin-hydrochlorid ist das Hydrochlorid des Pivaloyloxymethylesters von D -  $\alpha$  - aminobenzylpenicillin. Ampicillin weist aufgrund seiner amphoteren Natur eine unvollständige Resorption auf, d.h. nicht alles wird im Urin ausgeschieden.

Diese amphoteren Eigenschaften wurden aufgehoben durch Blockierung der Carboxylgruppen mit Hilfe einer Vereste-



rung, und dadurch eine bessere Resorption bewirkt. (2)

Im Blut wird Pivampicillin-hydrochlorid, (durch unspezifische Esterasen katalysiert) hydrolysiert und Ampicillin freigesetzt.

## 2. LITERATURÜBERSICHT

Zahlreiche Veröffentlichungen verschiedener Autoren weisen auf die Eigenschaften von Ampicillin bzw. Pivampicillin hin.

E. Frederiksen et al. untersuchten die Resorption von Pivampicillin und verglichen sie mit der parenteralen Gabe von Ampicillin.(7)

Den selben Vergleich bearbeiteten Jordan et al. (12).

Lars Bertil Nilsson wies die geringe Toxizität von Pivampicillin während einer Langzeittherapie nach.(15)

W. von Daehne et al. untersuchten die Hydrolyse von Pivampicillin zu Ampicillin, sowie Resorption und Ausscheidung.(3)

M. Schmidt-Mende et al. zeigten die Anwendung von Pivampicillin bei Harnwegsinfektionen an 103 Probanden.(19)

Ausreichende Erfahrungen bei der Behandlung von Kindern mit Pivampicillin liegen nicht vor. Einzelne Fälle wurden in der med. Zeitschrift "I N F E K T I O N" erwähnt.  
(13)

Jedoch gab es bisher keine Applikationsform für Kleinkinder und Säuglinge im Handel als Saft oder Sirup.

Sinn und Zweck dieser Arbeit ist es, nach Verabreichung von Kapseln die Serum und Harnspiegel zu prüfen und mit den Werten bei Erwachsenen zu vergleichen, um anschließend unter den gleichen Bedingungen die Resorption von Pivampicillin in Saftform zu ermitteln.

### 3. EIGENE ERGEBNISSE

#### 3.1. Methode und Material

##### 3.1.1. Methodik

Um die Höhe der wirksamen Serum- bzw. Harnspiegel eines Antibiotikums zu ermitteln, bedient man sich eines biologischen Tests. (Reihenverdünnungstest - 9)

Biologische Tests weisen nach HALLMANN L. zwar eine relativ große Fehlerbreite auf, doch sind mit ihrer Hilfe noch geringe Substanzmengen zu erfassen, die sonst weder gravimetrisch noch titrimetrisch zu ermitteln sind.

Mit dieser Methode kann daher Anstieg und Abfall der wirksamen Serum- und Harnspiegel quantitativ bestimmt werden. Es wurde eigens eine Mikromethode mit üblichem Laborgerät auf der Grundlage des Reihenverdünnungstests ausgearbeitet. (11, 17, 1)

Zur Verwendung kamen ein laboreigener *Staphylococcus aureus* und eine Nährlösung nach Leinbrock.

Es wird mit dieser Methode nicht direkt die Menge des Antibiotikums in Gramm festgestellt, sondern dessen antibakterielle Wirksamkeit, bezogen auf den selben Keim innerhalb eines Versuches unter den jeweiligen Nährboden-

bedingungen.

Die in vivo hinzukommenden, das Antibiotikum hemmenden Faktoren (Serumeiweißbindung) und die fördernd wirkenden, wie spezifische und unspezifische Infektabwehr können jedoch bei starker Verdünnung des Serums nicht miterfaßt werden.

### 3.1.2. Material

1. Mikrotitrierplatten "System Cooke" (Fa. Greiner, steril verpackt)
2. Mikroliterpipetten und autoklavierte Spitzen, u.v. sterilisierte Reaktionsgefäße und Rotationsmischer (Fa. Eppendorf)
3. Leinbrock-Lösung + 1 % Glucose + 10 % Pferdeserum für alle Reaktionen
4. Laboreigener Staphylococcus aureus aus frischer 18 Stundenbouillon (Nährbouillon)
5. Keimfrei-Filtrationsgeräte mit Membranfilter
6. UV-Lampe mit Kapelle
7. 0,1 %ige Bromthymolblau-Lösung als Indikator
8. Handelsübliches Ampicillinpräparat "Deripen" aus Inj.Fl. als Standard abgewogen, Pivampicillin (Sharp & Dohme) in Kapsel Form
9. Enzympipette (5 ml bzw. 10 ml)
10. Tropfer (25 ul)

Reagenzgläser wurden mit Alufolie verschlossen und im Heißluftsterilisator keimfrei sterilisiert.

Ebenso wurde mit den Enzympipetten verfahren.

Die Mikrotitrierplatten der Fa. Greiner wurden zwar steril verpackt geliefert, aber zusätzlich mit UV-Licht bestrahlt. Es wurde in dem keimarmen Milieu einer "Kapsel" unter zeitweiliger UV-Bestrahlung gearbeitet.

### 3.1.3. Versuchsdurchführung

Zur Reihenverdünnung wurden Platten der Fa. Greiner verwendet. Jede Platte enthielt 96 U-förmige Mulden mit je 250  $\mu$ l Fassungsvermögen, d.h. 12 x 8 Reihen.

In jede Mulde wurden 50  $\mu$ l Leinbrock-Lösung, die zusätzlich 1 % Glucose und 10 % Pferdeserum enthielt vorgegeben, mit Ausnahme der ersten Reihe.

In diese erste Reihe wurden je Mulde 100  $\mu$ l der Proben und des Standards vorgelegt und in 6 Stufen mit 50  $\mu$ l durchtitriert, der Rest verworfen.

So erfolgte jeweils von Mulde zu Mulde eine Weiterverdünnung von 1 : 2. Zum Vorlegen und Durchtitrieren wurden Eppendorf-Druckpipetten verwendet.

Die in Leinbrock-Lösung auf  $10^3$  -  $10^4$  Keime/ml verdünnte

18 Stunden-Bouillon wurde zugegeben (50 ul), so daß sich die Verdünnung des Antibiotikums um das Doppelte erhöhte. Die so präparierten Platten wurden mit abgeflammter Alufolie bedeckt und 18 Stunden in der feuchten Kammer bebrütet.

Durch die Verwendung eines empfindlichen Keimes konnte mit weniger als 200 ul Serum je Abnahme gearbeitet werden.

Sogar Seren mit niedrigen Antibiotikaspiegeln konnten deshalb so stark vorverdünnt werden, daß alle Reaktionen in nahezu gleichem Milieu (Serum-Bouillon Verhältnis) abliefen.

Das vor Verabreichung des Antibiotikums und nach 30, 60, 90, 120, 180, 240 und 360 Minuten mit Hilfe von Haemostilett und sterilen Kapillaren aus der Fingerbeere entnommene Blut wurde in Eppendorf-Reaktionsgefäßen zentrifugiert, abgesert und eingefroren.

Ampicillin wurde abgewogen und bis zu einer Konzentration von 1 ug/ml verdünnt ebenfalls in kleinen Portionen eingefroren. Zum Gebrauch wurden die steril gewonnenen und eingefrorenen Seren in einem Schritt soweit vorverdünnt, daß die erwarteten Ampicillin-Konzentrationen nicht zu weit oberhalb der minimalen Hemmkonzentration des Testkeimes lagen.

Je Serum wurden 4 verschiedene Verdünnungsreihen angelegt, um gestaffelte Zwischenwerte zu erzielen.

Mit Harn wurde nach Keimfreifiltration mit Schleicher und Schüll Membranfiltern (Porenweite: 0,2  $\mu$ ) in der selben Art und Weise verfahren. Zu beachten war, daß die Werte ca. 200 x höher lagen als im Serum.

Die Ablesung erfolgte zunächst über Dunkelfeldbeleuchtung, wobei das typisch geformte Sediment des Testkeimes leicht von den sehr selten vorkommenden Luftkeimen unterschieden werden konnte. (Kontrollausstriche wurden bei unerwarteten Titern und atypischen Sediment angelegt).

Die feinere endgültige Ablesung wurde nach Zutropfen von Bromthymolblau vorgenommen; auch geringes Wachstum bewirkte einen Indikatorumschlag von grünblau nach gelb durch Säurebildung aus Glucose.

Um die Höhe des Ampicillin-Wirkspiegels zu ermitteln, muß nun die Verdünnung, bei der der Keim nicht mehr wächst, mit der ermittelten minimalen Hemmkonzentration multipliziert werden.(1)

### 3.2. Auswahl der Probanden

15 klinisch gesunde Kinder wurden untersucht.

7 Kinder mit einem Gewicht von ca. 31 kg erhielten 2 Stunden nach dem Frühstück 350 mg Pivampicillin, 8 weitere Kinder mit einem Gewicht von ca. 45 kg erhielten unter den gleichen Bedingungen 700 mg Pivampicillin.

Die Auswahl der Kinder erfolgte anhand von Rachenabstrichen aus einer größeren Gruppe, bei denen haemolysierende Staphylococcen und haemolysierende Streptococcen isoliert wurden. Die Blutentnahmen erfolgten unmittelbar vor der ersten Dosis und nach ca. 30, 60, 90, 120, 180, 240 und 360 Minuten.

Von 4 Kindern wurde Urin nach ca. 60, 120, 180 und 360 Minuten gewonnen.

3.3. Ergebnisse bei Kindern (20 - 40 kg) nach Verabreichung von 350 mg Pivampicillin = 250 mg Ampicillin. (entspricht bei Einzelgabe 8,3 mg Ampicillin/kg KG, entspricht bei 4 x täglich 34,4 mg Ampicillin/kg KG/die)

| Name, Alter,<br>Geschlecht, Gew. | Abnahmezeiten / Serumspiegel |     |      |      |     |     |     |          |  |
|----------------------------------|------------------------------|-----|------|------|-----|-----|-----|----------|--|
| H.A. 12 J.m., 35<br>kg           | nü                           | 30  | 68   | 98   | 131 | 168 | 236 | 413 min. |  |
|                                  | O                            | 5   | 16   | 10   | 4   | 2   | 0,5 | 0 ug/ml  |  |
| M.H. 11 J.f, 35 kg               | nü                           | 30  | 69   | 99   | 127 | 174 | 234 | 404 min. |  |
|                                  | O                            | 0   | 0,75 | 1,25 | 4   | 6   | 4   | 1 ug/ml  |  |
| L.K. 8 J.m, 28 kg                | nü                           | 30  | 70   | 95   | 130 | 180 | 235 | 405 min. |  |
|                                  | O                            | 1   | 16   | 10   | 5   | 4   | 1,2 | 0 ug/ml  |  |
| R.J. 12 J.m, 25,5<br>kg          | nü                           | 25  | 70   | 95   | 125 | 175 | 225 | 395 min. |  |
|                                  | O                            | 8   | 24   | 24   | 20  | 8   | 2,4 | 0,15     |  |
| S.M. 9 J.m, 33,4<br>kg           | nü                           | 30  | 70   | 93   | 122 | 170 | 235 | 385 min. |  |
|                                  | O                            | 1,5 | 5    | 6    | 8   | 12  | 8   | 1 ug/ml  |  |
| R.W. 9 J.m, 25,4<br>kg           | nü                           | 30  | 69   | 92   | 120 | 172 | 227 | 392 min. |  |
|                                  | O                            | 10  | 12   | 8    | 8   | 3   | 2   | 0,15     |  |
| L.Kl. 11 J.m,<br>34,1 kg         | nü                           |     |      | 112  | 155 | 190 | 235 | 430 min. |  |
|                                  | O                            |     |      | 6,25 | 10  | 2,5 | 2,5 | 0,375    |  |

Tab. I

s. Abb. 1

- 14 -

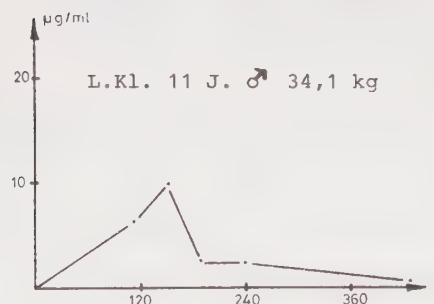
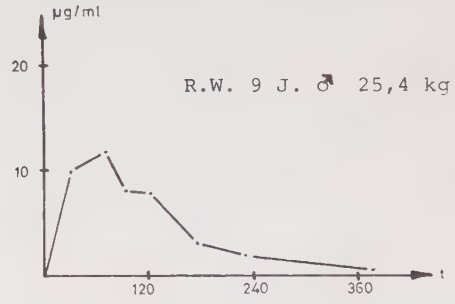
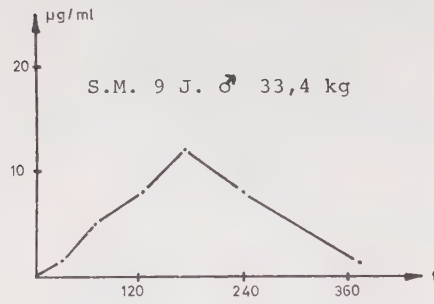
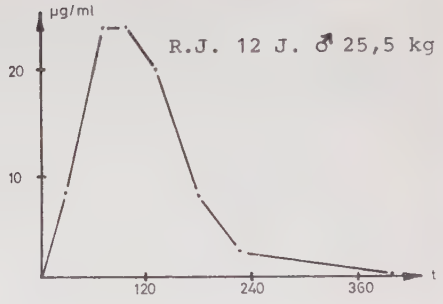
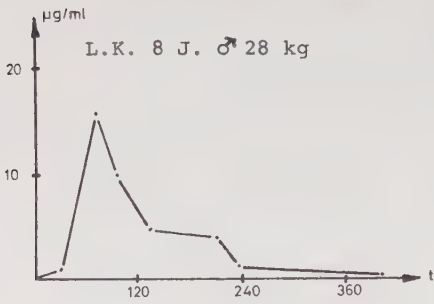
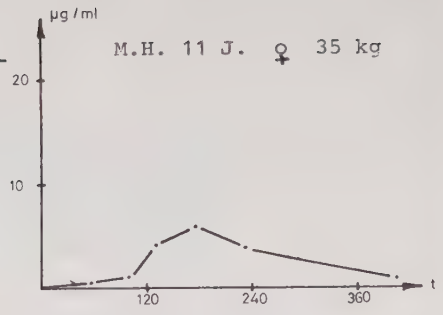
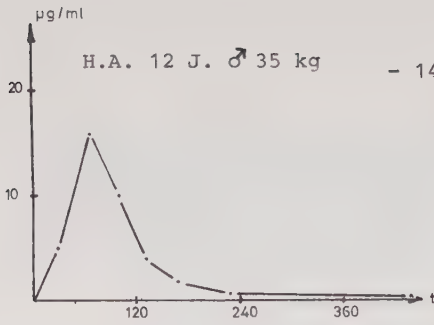


Abb. 1

Um die Serumspegelwerte bei Gabe von 350 mg Pivampicillin miteinander vergleichen zu können, wurden die Durchschnittszeiten der einzelnen Blutabnahmen berechnet.

| Abnahmezeiten (min)              | nü                   | 30  | 70   | 100  | 130 | 175 | 230 | 400   |
|----------------------------------|----------------------|-----|------|------|-----|-----|-----|-------|
| Name, Alter, Geschlecht, Gewicht | Serumspegel in ug/ml |     |      |      |     |     |     |       |
| H.A. 12 J.m, 35,0 kg O           |                      | 5   | 16   | 10   | 4   | 2   | 0,5 | 0     |
| M.H. 11 J.f, 35,0 kg O           |                      | 0   | 0,75 | 1,25 | 4   | 6   | 4   | 1     |
| L.K. 8 J.m, 28,0 kg O            |                      | 1   | 16   | 10   | 5   | 4   | 1,2 | 0     |
| R.J. 12 J.m, 25,5 kg O           |                      | 8   | 24   | 24   | 20  | 8   | 2,4 | 0,15  |
| S.M. 9 J.m, 33,4 kg O            |                      | 1,5 | 5    | 6    | 8   | 12  | 8   | 1     |
| R.W. 9 J.m, 25,4 kg O            |                      | 10  | 12   | 8    | 8   | 3   | 2   | 0,15  |
| L.Kl. 11 J.m, 34,1 kg O          |                      |     |      | 6,25 | 10  | 2,5 | 2,5 | 0,375 |

Tab. II

s. Abb. 2

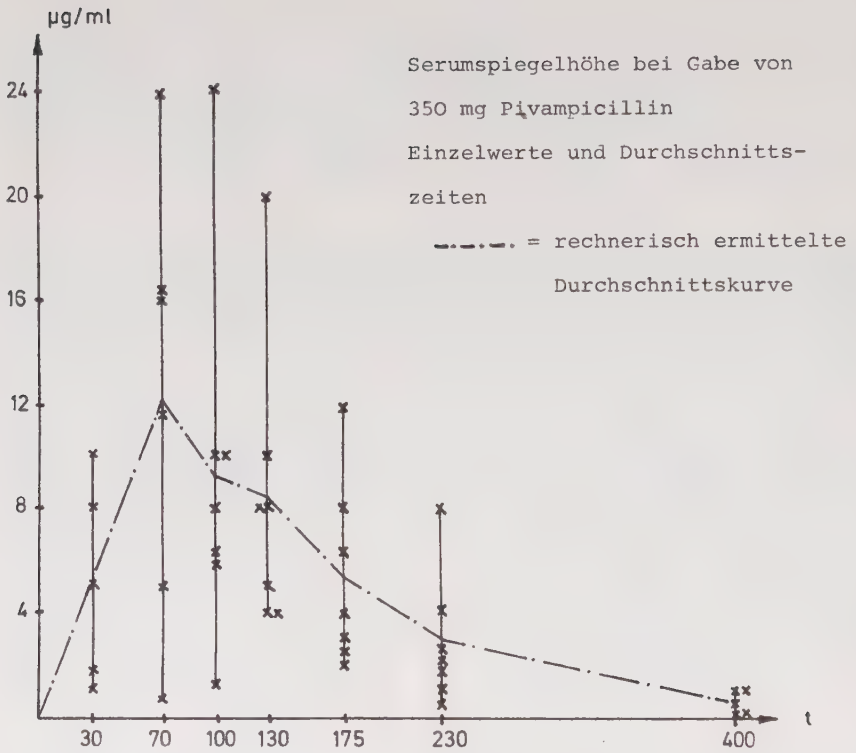


Abb. 2

Bei Verabreichung von 350 mg Pivampicillin wurden nach ca. 1 Stunde die höchsten Serumspiegel erreicht. Sie lagen im Durchschnitt bei 12,2 ug/ml. Dies entspricht der Höhe der Serumspiegel bei intramuskulärer Gabe von Ampicillin. (7, 2, 19, 8, 12)

Bei Betrachtung der Einzelkurven fällt auf, daß 4 Probanden unabhängig vom Körpergewicht und von der geringen zeitlichen Abweichung der Blutentnahme, deutlich vom Durchschnitt abweichende Werte aufwiesen.

Bei 3 Probanden setzte die Resorption verzögert ein. Ein Proband erreichte, vielleicht durch gleichzeitig schnelle Ausscheidung bedingt, nur den halben Maximalwert der Durchschnittsspiegel (6 ug/ml). Die beiden anderen erreichten ihren Maximalwert erst nach 2 - 3 Stunden. Ob die Verzögerung durch das vorher eingenommene Frühstück und den noch mangelhaft entleerten Magen verursacht wurde, erscheint nach den Beobachtungen anderer Autoren an Erwachsenen als unwahrscheinlich. (7, 19)

1 Proband mit 25 kg Körpergewicht erreichte einen Wirkungsspiegel von 24 ug/ml Serum.

Die Nierenfunktion wurde zwar nicht überprüft, gegen eine eingeschränkte Nierenfunktion spricht jedoch der steile Abfall in den nächsten Stunden.

3.4. Ergebnisse bei Kindern (40 - 50 kg) nach Verabreichung von 700 mg Pivampicillin = 500 mg Ampicillin (entspricht bei Einzelgabe 11,1 mg Ampicillin/kg KG entspricht bei 4 x täglich 44,4 mg Ampicillin/kg KG/die)

| Name, Alter, Geschlecht, Gewicht | Anahmezeiten / Serumspegel |      |     |      |      |      |     |           |
|----------------------------------|----------------------------|------|-----|------|------|------|-----|-----------|
| B.R. 10 J.m, 45 kg               | nü                         | 27   | 72  | 107  | 142  | 182  | 232 | 422 min   |
|                                  | O                          | 8    | 8   | 10   | 10   | 6,25 | 2,5 | 0,3ug/ml  |
| K.F. 14 J.f, 43,1 kg             | nü                         | 30   | 72  | 102  | 142  | 180  | 227 | 422 min   |
|                                  | O                          | 0,2  | 9,4 | 9,4  | 10   | 5    | 2   | 0,25ug/ml |
| K.D. 12 J.m, 43 kg               | nü                         | 30   | 70  | 100  | 143  | 180  | 230 | 398 min   |
|                                  | O                          | 6,25 | 10  | 10   | 10   | 10   | 5   | 1,2ug/ml  |
| St.M. 15 J.m, 45,3 kg            | nü                         | 32   | 77  | 102  | 142  | 172  | 227 | 402 min   |
|                                  | O                          | 10   | 16  | 10   | 8,75 | 5    | 2   | 0,25ug/ml |
| L.B. 15 J.m, 53,8 kg             | nü                         | 21   | 76  | 103  | 143  | 178  | 231 | 403 min   |
|                                  | O                          | 1,25 | 10  | 16   | 16   | 8    | 3   | 2 ug/ml   |
| B.J. 13 J.m, 45,2 kg             | nü                         | 30   | 70  | 100  | 140  | 178  | 233 | 403 min   |
|                                  | O                          | 2,5  | 24  | 31,9 | 12   | 6    | 3   | 0,3 ug/ml |
| V.St. 13 J.m, 47,2kg             | nü                         | 29   | 69  | 99   | 134  | 169  | 229 | 414 min   |
|                                  | O                          | 4    | 12  | 12   | 12   | 8    | 2,5 | 0,15ug/ml |
| M.R. 11 J.m, 35,6 kg             | nü                         |      |     | 118  | 143  | 178  | 228 | 431 min   |
|                                  | O                          |      |     | 16   | 10   | 6,25 | 2   | 0,5 ug/ml |

Tab. III

s. Abb. 3

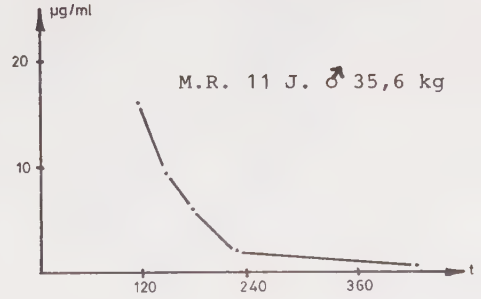
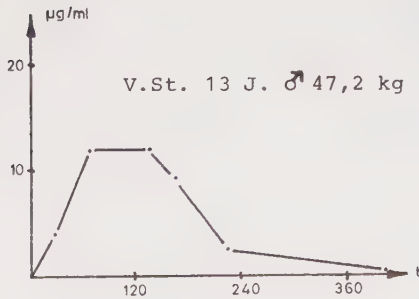
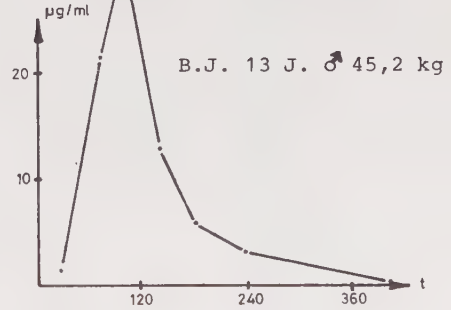
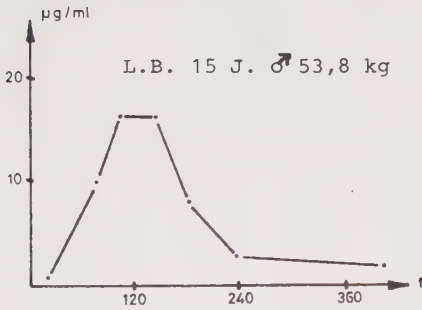
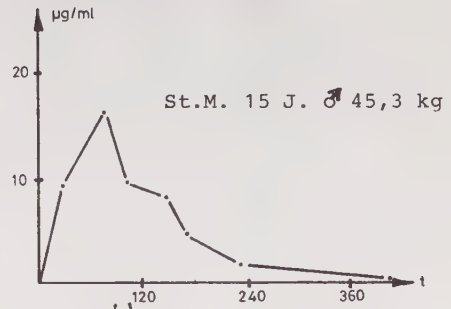
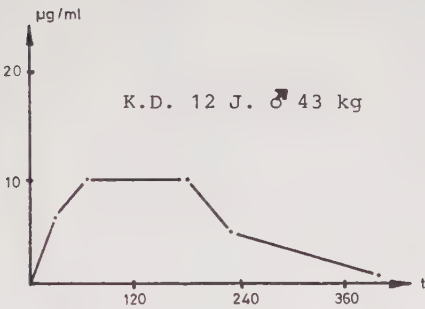
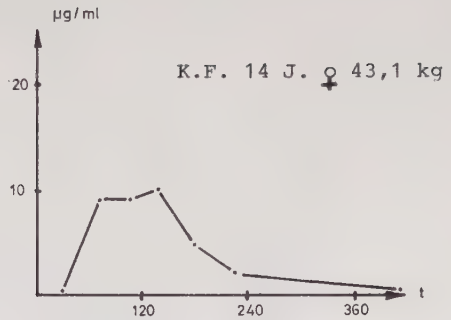
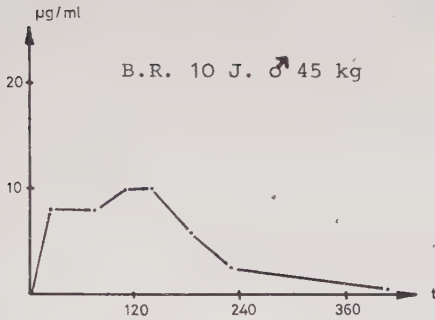


Abb. 3

Um die Serumspiegelwerte bei Gabe von 700 mg Pivampicillin miteinander vergleichen zu können, wurden die Durchschnittszeiten der einzelnen Blutabnahmen errechnet.

| Abnahmezeiten (min)                 | nü | 28                    | 72  | 105  | 140  | 180  | 230 | 410               |
|-------------------------------------|----|-----------------------|-----|------|------|------|-----|-------------------|
| Name, Alter,<br>Geschlecht, Gewicht |    | Serumspiegel in ug/ml |     |      |      |      |     |                   |
| B.R. 10 J.m, 45,0 kg                | 0  | 8                     | 8   | 10   | 10   | 6,25 | 2,5 | 0,3               |
| K.F. 14 J.f, 43,1 kg                | 0  | 0,2                   | 9,4 | 9,4  | 10   | 5    | 2   | 0,25              |
| K.D. 12 J.m, 43,0 kg                | 0  | 6,25                  | 10  | 10   | 10   | 10   | 5   | 1,2               |
| St.M. 15 J.m, 45,3 kg               | 0  | 10                    | 16  | 10   | 8,75 | 5    | 2   | 0,25 <sub>6</sub> |
| L.B. 15 J.m, 53,8 kg                | 0  | 1,25                  | 10  | 16   | 16   | 8    | 3   | 2                 |
| B.J. 13 J.m, 45,2 kg                | 0  | 2,5                   | 24  | 31,9 | 12   | 6    | 3   | 0,3               |
| V.St. 13 J.m, 47,2 kg               | 0  | 4                     | 12  | 12   | 12   | 8    | 2,5 | 0,15              |
| M.R. 11 J.m, 35,6 kg                | 0  |                       |     | 16   | 10   | 6,25 | 2   | 0,5               |

Tab. IV

s. Abb. 4

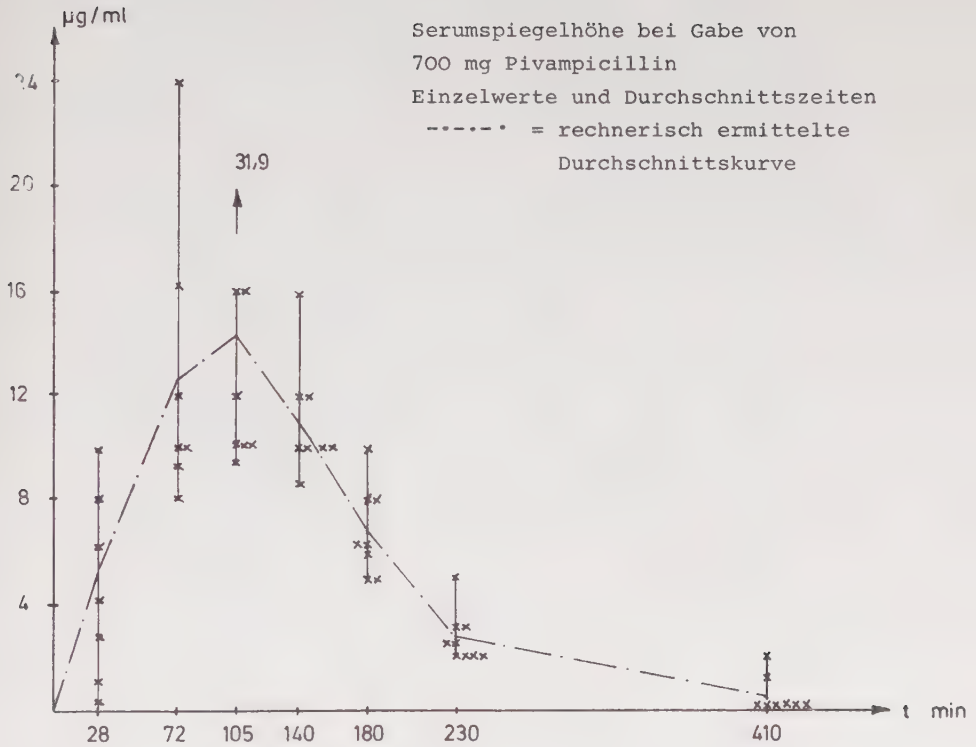


Abb. 4

Bei Verabreichung von 700 mg Pivampicillin wurden nach 1 - 2 Stunden die höchsten Serumspiegel erreicht.

Sie lagen im Durchschnitt bei  $\sim 14,4$  ug/ml Serum.

Es wurden deutlich höhere Wirkspiegel im Serum erreicht, als bei oraler Gabe von Ampicillin (7, 8, 3, 12).

Keiner der 8 Probanden zeigte eine verzögerte Resorption bzw. verzögerten Abbau des Antibiotikums.

Ein Proband erreichte einen Wirkspiegel von 31,9 ug/ml Serum bei einem Körpergewicht von 45,2 kg.

Im Durchschnitt blieben die Serumspiegel zwischen 1 Stunde und 2,5 Stunden nahezu konstant. (Dies mag auf unsere Methodik zurückzuführen sein. Siehe Diskussion)

Nach 4 Stunden wiesen noch alle Probanden einen Wirkspiegel von durchschnittlich 2,75 ug/ml Serum auf.

Nach 6 Stunden lag der Serumspiegel bei ca. 1 ug/ml Serum.

Die Durchschnittsserumspiegel nach Gabe von 350 mg bzw. 700 mg Pivampicillin  
in ug/ml

|                                |    |      |      |      |      |      |      |            |
|--------------------------------|----|------|------|------|------|------|------|------------|
| Abnahmezeiten                  | nü | 30   | 70   | 100  | 130  | 175  | 230  | 400 min    |
| Serumspiegel<br>350 mg pivamp. | 0  | 5,1  | 12,2 | 9,3  | 8,45 | 5,35 | 2,94 | 0,53 ug/ml |
| Abnahmezeiten                  | nü | 28   | 72   | 105  | 140  | 180  | 230  | 410 min    |
| Serumspiegel<br>700 mg Pivamp. | 0  | 4,63 | 12,8 | 14,4 | 11,1 | 6,8  | 2,75 | 0,62 ug/ml |

Tab. V

s. Abb. 2 und 4

### 3.5 Ergebnis der Urinuntersuchung

Von 4 Kindern wurde Urin nach ca. 60, 120, 180 und 360 Minuten gewonnen. Die Höhe der Urinspiegel wurde nach entsprechender Vorverdünnung mit Hilfe der gleichen Methode und mit dem selben Testkeim bestimmt.

Über die Höhe der Urinspiegel nach Verabreichung von 350 mg bzw. 700 Pivampicillin gibt Tabelle VI und Abbildung 5 Auskunft.

| Abnahmezeiten (min)       |         | 60                                                    | 120 | 180   | 360  |
|---------------------------|---------|-------------------------------------------------------|-----|-------|------|
| Name, Alter<br>Geschlecht | Gewicht | Serumspiegel in ug/ml<br>nach Gabe von 350 mg Pivamp. |     |       |      |
| L.K. 11 J. m              | 34,1 kg | 90                                                    | 720 | 400   | 22,5 |
| H.A. 12 J. m              | 35,0 kg | 45                                                    | 720 | 605   | 22,5 |
| Durchschnitt              |         | 67,5                                                  | 720 | 502,5 | 22,5 |

| Abnahmezeiten (min)       |         | 60                                                    | 120  | 180  | 360  |
|---------------------------|---------|-------------------------------------------------------|------|------|------|
| Name, Alter<br>Geschlecht | Gewicht | Serumspiegel in ug/ml<br>nach Gabe von 700 mg Pivamp. |      |      |      |
| St.M. 15 J. m             | 45,3 kg | 1250                                                  | 3200 | 1820 | 67,5 |
| B.R. 10 J. m              | 45,0 kg | 605                                                   | 1870 | 1600 | 67,5 |
| Durchschnitt              |         | 927,5                                                 | 2535 | 1710 | 67,6 |

Tab. VI

s. Abb. 5

Akute Nebenwirkungen von Seiten des Magen-Darm-Traktes wie Übelkeit, Erbrechen oder Exantheme haben wir bei den 15 Probanden nicht beobachtet.

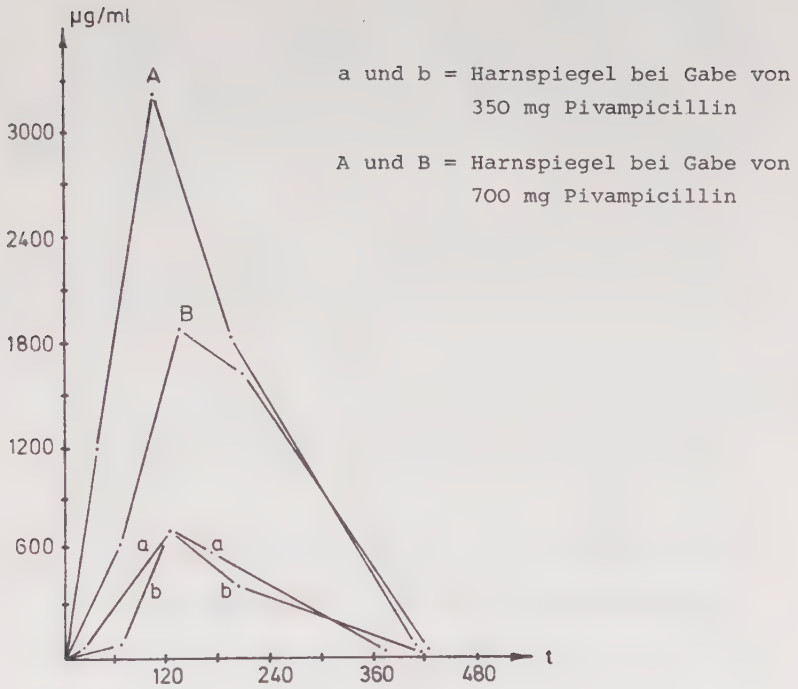


Abb. 5

#### 4. DISKUSSION

##### 4.1. Methode

Durch Verwendung einer Mikromethode benötigen wir nur geringe Serummengen von ca. 50 - 200  $\mu$ l. Das hierfür erforderliche Blut konnte aus der Fingerbeere entnommen werden.

Bei hohen Spiegeln waren wir gezwungen, das Serum stark zu verdünnen, um in den Bereich der minimalen Hemmkonzentration des Keimes zu gelangen.

Bei niedrigen Spiegeln wurde dies ebenfalls notwendig, um den Serumfehler möglichst gering zu halten. (9)

Aus diesem Grunde verwendeten wir einen besonders empfindlichen Keim (*staphylococcus aureus*), dessen minimale Hemmkonzentration nach einigen Vorversuchen bei 0,00612  $\mu$ g/ml ermittelt wurde. Diese geringe minimale Hemmkonzentration brachte jedoch den Nachteil, daß bei hohen Konzentrationen die einzelnen Verdünnungsschritte sich stark voneinander unterschieden, z.B. von 2560-facher Verdünnung auf 5120-fache bzw. 10240-fache Verdünnung.

Es ist eigentlich anzustreben, im Bereich höherer Serum- und Urinwirkspiegel einen weniger empfindlichen Keim, im Bereich niedriger Serum- und Urinwirkspiegel einen

empfindlichen Keim zu verwenden.

Auf diese Art und Weise könnte der Serumfehler gering gehalten werden; durch jeweils geringe oder gleiche Serummengen in jeder Probe, ebenso der Verdünnungsfehler durch möglichst geringe Verdünnungsschritte. Durch geringe Verdünnungsstufenunterschiede pro Reihe konnte mit Hilfe von 4 Titrationsreihen je Probe der Serumwirkspiegel rechnerisch eingegrenzt werden und statistisch zur Vermeidung technisch bedingter Titrierfehler abgesichert werden.

Obwohl 4 abgestufte Reihen jeweils für 1 Serum bestimmter Konzentration angelegt wurden, konnten die Werte der Serumwirkspiegel bei hohen Konzentrationen zunächst nicht eindeutig voneinander getrennt werden, da nur eine Reihe diese hohen Werte erreichte. Da noch restliches Serum eingefroren war, konnte durch Wiederholung, nach ausreichender Vorverdünnung auch in diesen Fällen der Serumspiegel ohne "endlose" weitere Titration genau eingestuft werden. (1)

#### 4.2. Ergebnisse

Ampicillin ist ein halbsynthetisches Antibiotikum mit großer Wirkungsbreite. Durch Veränderung wurde eine bessere Resorption erreicht: Ciclacillin, Pivampicillin, Epicillin, Amoxycillin. Diese Derivate weisen nahezu das gleiche antibakterielle Spektrum auf. Ampicillin bzw. Pivampicillin sind weitgehend säurestabil und daher oral anwendbar.

Penicillinase-bildende Keime sind resistent gegen Ampicillin. Das Wirkungsoptimum liegt bei einem pH von 5,5.

Ampicillin ist nicht nur bakteriostatisch wirksam, sondern wirkt bakterizid, wenn die Konzentration etwa den 2-4fachen Wert der minimalen Hemmkonzentration des jeweiligen Keimes übersteigt. Ein weiterer Vorteil ist die nahezu fehlende Toxizität.

Bei oraler Gabe wird der Maximalspiegel im Serum nach ca. 1 - 2 Stunden erreicht. Die Ausscheidung erfolgt sehr rasch durch die Nieren, wodurch ein hoher Anstieg der Harnspiegel bewirkt wird. Nur äußerst geringe Mengen können in den Fäces nachgewiesen werden. Es ist daher gut geeignet bei der Behandlung von Harnwegsinfekten.

(10)

Inwieweit die Diffusion in andere Gewebe erfolgt, untersuchten WALTER und W. von DAEHNE et al. WALTER beziffer-

te die Diffusion z.B. in den Liquor cerebrospinalis mit 0,25 - 0,5 - 5 % der Serumwerte. Im Gallengewebe befindet sich Ampicillin konzentrierter, es erreicht dort den 1,5 - 4 - 300fachen Wert der Serumkonzentration (20). W. v. DAEHNE et al (3) berichten über die Konzentration in den einzelnen Geweben bei Ratten und Hunden. Sie bestätigen die erhöhte Konzentration in Leber, Nieren und Galle.

Vom klinischen Standpunkt aus betrachtet, ist nicht nur die Maximalhöhe der Serumspiegel von Bedeutung, sondern auch das Integral der Kurve, d.h. das Andauern einer bestimmten Spiegelhöhe, die noch bakterizid bzw. bakterio-statisch wirkt (5).

P. NAUMANN (14) ermittelte bei parenteraler Gabe von 500 mg 10 %igen Ampicillin Serumspiegel bei Erwachsenen in folgender Höhe:

| 30   | 60   | 180 | 360  | 480  | (Minuten) |
|------|------|-----|------|------|-----------|
| 12,1 | 10,8 | 3,0 | 0,48 | 0,14 | (ug/ml)   |

E. L. FOLTZ et al (8) erreichten bei Gabe von 500 mg Pivampicillin folgende Serumspiegelhöhen bei Erwachsenen:

| 30  | 60  | 90  | 120 | 240 | 360 (Minuten) |
|-----|-----|-----|-----|-----|---------------|
| 4,4 | 8,0 | 8,4 | 5,7 | 1,8 | 0,6 (ug/ml)   |

M. Colin JORDAN (12) zeigte, daß bei intramuskulärer Gabe von 500 mg Ampicillin die Serumspiegelhöhe nach 30 Minuten 10 ug/ml beträgt. Bei Gabe von Pivampicillin entsprechend 500 mg Ampicillin ist die Serumspiegelhöhe 9 ug/ml, die Fläche unter den beiden Kurven jedoch gleich, d.h. Anstieg und Abfall verläuft bei Pivampicillingabe etwas langsamer.

Nach 8 Stunden zeigt sich, daß die Serumkonzentration von Ampicillin, auch bei Gabe von 1 g Ampicillin intramuskulär, unter 0,4 ug/ml absinkt. F.W. BRAUB und W. HEYNE (2) schlagen daher eine Ampicillininjektion von 3 x täglich 2 g vor. Diese Ergebnisse bei Erwachsenen, stimmen mit unseren bei Kindern ermittelten Werten weitgehend überein. Ferner zeigen unsere Ermittlungen über die Serumspiegelhöhe, sowie die Untersuchungen von P. NAUMANN (14), E. L. FOLTZ et al. (8) und M. Colin JORDAN (12), daß die durch Resorption von Pivampicillin erreichten Serumspiegel ohne weiteres mit den Serumspiegeln bei parenteraler Verabreichung von Ampicillin verglichen werden können.

Nach unseren Ergebnissen würde dies bedeuten, daß alle 4 - 6 Stunden eine Verabreichung des Medikamentes er-

folgen müßte, falls Dauerserumspiegel erwünscht sind.

Die durchschnittliche Höhe der Serumspiegel beträgt zu diesem Zeitpunkt 2 - 3 ug/ml.

Bei intermittierender Therapie wäre eine Verabreichung alle 6 - 8 Stunden ausreichend.

Um die Dosierung bei Infektionen zu vereinfachen, wurden die ampicillinempfindlichen Keime in Gruppen eingeteilt. Wenn man davon ausgeht, daß Ampicillin bei der 2 - 4 fachen Konzentration der minimalen Hemmkonzentration bakterizid wirkt, würde sich folgende Aufstellung anbieten:

I. Gruppe voll empfindlich bis 2 ug/ml

ausreichend für Haemophilus influenza (MHK 0,2-0,4 ug/ml)

Haem.Strept.pyogenes (MHK 0,01-0,03 ug/ml)

Staphylococcus aureus (MHK 0,02-0,2 ug/ml)

penicillinasenegativ (65 % der Fälle)

Diplococcus pneumoniae (MHK 0,01-0,15 ug/ml)

Meningococci (MHK 0,02-0,25 ug/ml)

Gonococci (MHK 0,01-0,6 ug/ml)

II. Gruppe voll empfindlich bis 16 ug/ml

ausreichend für *Proteus mirabilis* (MHK 2 - 8 ug/ml)  
*Salmonella typhosa* (MHK 0,4-1,5 ug/ml)  
weitere *Salmonellen* (MHK 0,7 - 8 ug/ml)  
*Shigellae* (MHK 0,7 - 8 ug/ml)  
*Streptococcus*  
*faecalis* (MHK 0,4 - 6,0 ug/ml)  
(*Enterococci*)

III. Gruppe voll empfindlich bis 128 ug/ml

*Escherichia coli* (MHK nicht einheitlich 50 - 90 %  
MHK 3,1 - 6 - 12 ug/ml bis MHK 100)

IV. Gruppe voll empfindlich über 128 ug/ml = resistent  
(20, 6)

Sämtliche Penicilline werden glomerulär filtriert und tubulär sezerniert, wobei der tubulär sezernierte Anteil größer ist. Ampicillin ist zu 20 - 30 % an Bluteiweiß gebunden (16). Bei Neugeborenen jedoch ist die tubuläre Sekretion von Ampicillin gleich Null. Daraus ergibt sich, daß die Dosierungsintervalle bei Neugeborenen verlängert werden können, um gleich hohe Blutspiegel wie bei größeren Kindern zu erhalten (18). Nebenwirkungen sind auch bei verzögerter Ausscheidung durch die Nieren (Neugeborene) ebenso selten wie bei der nachweisbaren Kumulation,

im Gegensatz zu Cephalosporinen, Gentamycin und die Kombination Trimethoprim-Sulfamethoxazol, die vorwiegend glomerulär ausgeschieden werden.

Die Harnkonzentration von Ampicillin liegt unter normalen Verhältnissen etwa 200 x höher als die Serumkonzentration. Dieser Umstand dürfte auf den ersten Blick für die Therapie von Harnwegsinfektionen einen Vorteil darstellen. Allerdings wird heute mehr der Standpunkt vertreten (16), daß bei allen Prozessen, welche im Nierenparenchym oder in den tieferen Wandschichten der ableitenden Harnwege stattfinden, in erster Linie die Plasmakonzentrationen maßgebend sind.

Verantwortliche Keime für die häufigsten Infektionen im Kindesalter sind: Haem. Streptococc. (Strept. pyogenes), D. pneumoniae, Haem. influenza und der nicht Penicillina-se bildende Staph. aureus in den Atmungsorganen, sowie Escherichia coli, Str. faecalis und Prot. mirabilis in den Harnwegen.

Zirka 60-70 % der Stämme aus Gruppe I haben eine so niedrige minimale Hemmkonzentration, daß man meist mit Oralpenicillin oder Ampicillin klinische Erfolge erzielen kann. Da Ampicillin nur schlecht resorbiert wird und zu Darmstörungen führt, ist auch bei geringerer Dosierung mit Pivampicillin klinisch der gleiche Erfolg

zu erzielen (zur Entfieberung) ohne die Wirkung auf die Darmflora. Der Nachteil der hohen Exanthemrate von ca. 10 % ist bei Ampicillin und Pivampicillin der gleiche.

Bei verschleppten eitrigen Infektionen, die höheren Serumspiegel verlangen, bleibt die Möglichkeit der Dosissteigerung für Pivampicillin anstelle einer Ampicillin-Injektion. Inzwischen gibt es neue Präparate (Amoxicillin, Epicillin) mit ähnlich guter Resorption wie bei Pivampicillin bei nahezu gleichem Keimspektrum. Bei Amoxycillin beträgt die Exanthemrate ebenso wie bei Pivampicillin 10 %, bei Epicillin jedoch angeblich nur 2 %. Die klinische Wirksamkeit beider Präparate ist aber noch nicht ausreichend erprobt. (4) Die Serumspiegel nach Pivampicillingabe sind eindeutig interpretierbar entsprechend der Wirkung bei intramuskulär verabreichten Ampicillinpräparaten. Das ist für die neuen Substanzen nicht zulässig, da Gewebegängigkeit und MHK-Werte noch nicht ausreichend klinische Wirksamkeit beweisen.

## 5. ZUSAMMENFASSUNG

Untersucht wurde die Serum- und Harnspiegelhöhe bei Kindern nach Verabreichung von 350 bzw. 700 mg Pivampicillin, entsprechend 250 bzw. 500 mg Ampicillin.

Die Medikation erfolgte nach dem Frühstück.

7 Kinder mit einem Gewicht von 20 - 40 kg erhielten 350 mg Pivampicillin.

8 Kinder mit einem Gewicht von 40 - 50 kg erhielten 700 mg Pivampicillin.

Die Auswahl der Kinder erfolgte anhand von Rachenabstrichen aus einer Gruppe, bei denen haemolysierende Streptococcen und ampicillinempfindliche haemolysierende Staphylococcen isoliert wurden.

Alle 15 Kinder waren klinisch gesund, nahmen aber Psychopharmaka.

Die Abnahmen erfolgten nüchtern, nach 30, 60, 90, 120, 180, 240 und 360 Minuten.

Die Serumspiegel wurden mit einer Mikromethode bestimmt, deren Prinzip auf der Reihenverdünnung in Bouillon basierte.

Die durchschnittliche Serumspiegelhöhe betrug nach  
Verabreichung von 350 mg bzw. 700 mg Pivampicillin:

|    |     |      |     |      |      |      |              |
|----|-----|------|-----|------|------|------|--------------|
| nü | 30  | 70   | 100 | 130  | 175  | 230  | 400 (Min)    |
| O  | 5,1 | 12,2 | 9,3 | 8,45 | 5,35 | 2,94 | 0,53 (ug/ml) |

|    |      |      |      |      |     |      |              |
|----|------|------|------|------|-----|------|--------------|
| nü | 28   | 72   | 105  | 140  | 180 | 230  | 410 (Min)    |
| O  | 4,63 | 12,8 | 14,4 | 11,1 | 6,8 | 2,75 | 0,62 (ug/ml) |

Die durchschnittliche Urinspiegelhöhe nach Verabrei-  
chung von 350 mg bzw. 700 mg Pivampicillin:

|    |      |     |       |      |           |
|----|------|-----|-------|------|-----------|
| nü | 60   | 120 | 180   | 360  | (Minuten) |
| O  | 67,5 | 720 | 502,5 | 22,5 | (ug/ml)   |

|    |       |      |      |      |           |
|----|-------|------|------|------|-----------|
| nü | 60    | 120  | 180  | 360  | (Minuten) |
| O  | 927,5 | 2535 | 1710 | 67,5 | (ug/ml)   |

Die ermittelten Serumspiegel lagen bei den Kindern ge-  
ringfügig höher, als bei gleicher Dosierung die Spiegel  
bei Erwachsenen. (7, 8, 3, 12)

Unverträglichkeit oder allergische Reaktionen wurden  
bei den 15 Probanden nicht beobachtet.

Unsere Ergebnisse zeigen in Übereinstimmung mit anderen genannten Autoren, daß mit Pivampicillin, statt 2 ug/ml Serum durch orale Ampicillingabe, sicher 10 ug Ampicillin je ml Serum erreicht werden können. Dadurch sind Keime der Gruppe II nach Ericsson mit MHK-Werten bis 8 ug Ampicillin je ml Serum unter Vermeidung von i.m.-Ampicillininjektionen mit Pivampicillin erfaßbar.

LITERATUR-VERZEICHNIS

1. Behrends, M.: Anwendung des Reihenverdünnungstestes als Mikromethode zur Bestimmung von Ampicillinblutspiegeln bei Kindern,  
Diss. 1974, Med. Fak. München
2. Brauß, F.W. und Heyne, W.: Serum Konzentration von Ampicillin nach intramuskulärer Injektion.  
Med. Klin. 64 (1969) Nr. 52, 2402-2403
3. Daehne, W. von, Godtfredsen, W.O., Roholt, K. und Tybring, L.: Pivampicillin, ein neuer oral wirksamer Ampicillinester. Übersetzt aus: Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1970. Hobby, G.L. (Hrsg.) Am. Soc. Microbial, Bethesda, 1971, 431 - 437
4. Dimmling, Th.: Untersuchungen über das Wirkungsspektrum, die Serumkonzentration und Exkretion von Spectacillin,  
Lt. Med. Klinik 1975, Nr. 13, 569-574
5. Dost, F.H. und Gladtke, E.: Med. Schr. f. Khk 1962/10/259 Altersabhängige Beziehung zwischen Dosis und Wirkung beim Sulfadimethoxin
6. Ericsson, H.M. und Sherris, J.C.: Antibiotic Sensi-

- tivity Testing, Act. path. et. micr. scand. Section  
B 1971 Suppl. No. 217
7. Frederiksen, E., Godtfredsen, W.O., Nielsen, B.  
und Roholt, K.: Pivampicillin hydrochlorid - ein  
neues Breitband-Antibiotikum zur oralen Applikation.  
Übersetzung aus Nordisk Medicin 86, 1971, 1376 -  
1380
  8. Foltz, E. L., West, J. W., Breslow, J.H. und Wallick,  
H.: Clinical Pharmacology of Pivampicillin Antimi-  
crobial Agents and Chemotherapy - 1970, Hobby, G.L.  
(Hrsg) Am. Soc. Microbial. Bethesda, 1971, 442 - 454
  9. Hallmann, L.: Bakteriologische und Serologische  
Technik, Stuttgart: Georg-Thieme-Verlag 1961, S. 774  
- 793
  10. Hennequet, A.  
L'Ampicillin en pédiatrie, Gaz. med. Fr. 72, 3301  
- 3303 (1965)
  11. Jawetz, E., Melnick, J.L. und Adelberg, E.A.: Medi-  
zinische Mikrobiologie, Springer-Verlag, Berlin, Hei-  
delberg, New York, (1968)
  12. Jordan, M. Colin, de Maine, James B. und Kirby, Wil-  
liam M.: Clinical Pharmacology of Pivampicillin as

- Compared with Ampicillin. Antimicrobial Agents and Chemotherapy - 1970, Hobby, G.L. (Hrsg) Am. Soc. Microbial., Bethesda, 1972, 438 - 441
13. Marget, W., Daschner, F. and Unertl, K.: Investigations on Pivampicillin Treatment in Newborns and Infants Infektion, 1/1973
14. Naumann, P.: Experimentelle und klinische Untersuchungen zur parenteralen Anwendung von Ampicillin. Dtsch. med. Wschr., 90 Jg., Nr. 24, 11. Juni 1965 1095 - 1092
15. Nilsson, L.B.: Langzeitbehandlung mit Pivampicillin hydrochlorid,  
Eine klinisch-toxikologische Studie, übersetzt aus:  
Nrd. Med. 86, 1971 (1381 - 1383)
16. Reubi, F. und Vorburger, C.: Blutspiegel, Ausscheidung und Dosierung von Ampicillin bei Nierenkranken. Med. Poliklinik der Universität Bern.  
Klin.Wschr. 48 Jg., Heft 1, 1970, 43-49
17. Reploh, H. und Otte, H.J.: Lehrbuch der Medizinischen Mikrobiologie. Gustav-Fischer-Verlag, Stuttgart (1965)
18. Rohwedder, H.J. und Nagorny, J.: Untersuchungen über Blut- und Harnspiegel bei Behandlung mit verschiede-

nen Antibiotika im Kindesalter.

Medizin Heute (18) 1969, Heft 12, 366-368

19. Schmidt-Mende, M. et al: Behandlung von Harnwegsinfekten mit Pivampicillin.

Münch. med. Wochenschrift 39, (1972), 1659 - 1663

20. Walter, A.M. und Heimeyer, L.: Antibiotika-Fibel, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart, (1968)

## LEBENS LAUF

Am 5. September 1948 wurde ich, Ernst Wolfgang Richter, in Apfeltrang, Kreis Kaufbeuren als Sohn des Angestellten Paul Richter und seiner Ehefrau Rosa, geb. Hanus geboren.

Ich besuchte die Volksschule in Apfeltrang und Lindau (B.). In Lindau (B.) wechselte ich auf das Bodenseegymnasium über. 1967 bestand ich dort das Abitur.

Es folgten 18 Monate Wehrdienst.

Im Sommer 1969 begann ich das Studium der Zahmedizin an der Universität München.

Im Juli 1974 legte ich das Staatsexamen an der Universität München ab.

Herrn Privatdozent Dr. J.-D. Murken danke ich für die freundliche Überlassung des Themas, sowie die Korrektur der Arbeit.

Herrn Prof. Dr. H. Spiess danke ich für die Übernahme des Koreferates.

Herrn Dr. C.E. von Pilar gilt mein Dank für die Hilfe bei der Lösung technischer Probleme, sowie für viele nützliche Ratschläge.

Frl. B. Jochner danke ich für die prakt. Hilfe bei der Versuchsdurchführung.

### Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre hiermit ehrenwörtlich, daß ich die vorliegende Arbeit selbständig angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Die Arbeit wurde bisher keiner anderen Prüfungsbehörde vorgelegt und auch noch nicht veröffentlicht.







